

(N-SUBSTITUTED-2-HYDROXY)BENZAMIDE AND N-SUBSTITUTED-2-HYDROXY-ALPHA-OXO-BENZENEACETAMIDE

Publication number: JP62081359 (A)

Publication date: 1987-04-14

Inventor(s): DEIBITSUDO TEII KONAA; DANIERU ERU FURIN; UIACHIESUROO EI SHITENKO; JIYAGADEITSUSHIYU SHII SAAKAA; CHIYAARUZU EFU SHIYUUENDAA; ERIZABESU EI JIYONSON; RODERITSUKU JIEI SORENSON; POORU SHII ANANGUSUTO +

Applicant(s): WARNER LAMBERT CO +

Classification:

- international: **A61K31/165; A61K31/215; A61K31/24; A61K31/27; A61P11/00; A61P25/04; A61P29/00; A61P37/02; A61P37/04; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00; A61P9/00; C07C225/22; C07C227/00; C07C229/42; C07C229/44; C07C231/02; C07C233/12; C07C235/64; C07C235/72; C07C301/00; C07C303/40; C07C311/00; C07C313/00; C07C315/04; C07C317/46; C07C317/48; C07C323/12; C07C67/00; C12N9/99; A61K31/165; A61K31/21; A61P11/00; A61P25/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; A61P9/00; C07C225/00; C07C227/00; C07C229/00; C07C231/00; C07C233/00; C07C235/00; C07C301/00; C07C303/00; C07C311/00; C07C313/00; C07C315/00; C07C317/00; C07C323/00; C07C67/00; C12N9/99; (IPC1-7): A61K31/165; A61K31/215; A61K31/24; A61K31/27; C07C101/44; C07C102/06; C07C103/76; C07C143/74; C07C147/06; C07C147/14; C07C149/32; C07C97/10; C12N9/99**

- European: A61K31/165; C07C233/12^{DT}

Application number: JP19860230232 19860930

Priority number(s): US19850782763 19851001

Also published as:

 EP0221346 (A1)
 EP0221346 (B1)
 ZA8606940 (A)
 US4939133 (A)
 GR3001880 (T3)

[more >>](#)

Abstract not available for **JP 62081359 (A)**

.....
 Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

③ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公開

⑤ 公開特許公報(A)

昭62-81359

⑥ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑦ 公開 昭和62年(1987)4月14日

C 07 C 103/76
A 61 K 31/165
31/215

ABF
AAH

7419-4H
7330-4C

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全34頁)

⑧ 発明の名称 (N-置換-2-ヒドロキシ)ベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ-α-オキソ-ベンゼンアセトアミド

⑨ 特 願 昭61-230232

⑩ 出 願 昭61(1986)9月30日

優先権主張 ⑪ 1985年10月1日 ⑫ 米国(U S) ⑬ 782763

⑭ 発 明 者 デイビッド・ティー・ アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、アン
コナー テイタム2453

⑮ 発 明 者 ダニエル・エル・フリ アメリカ合衆国ミシガン州(48105) アンアーバー、レイ
ン クハースト2700

⑯ 出 願 人 ワーナー・ランバー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07950) モーリスブ
ト・コンパニー レインズ、ティバーロード201

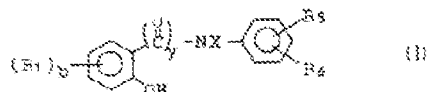
⑰ 代 理 人 弁理士 高木 千恵 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 (N-置換-2-ヒドロキシ)ベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ-α-オキソ-ベンゼンアセトアミド

2. 特許請求の範囲

1) 式



を有する化合物およびその薬学的に許容し得る塩。

上記式中、(1) b は 1 または 2 であり、(2) R₁ は H、1、2、3 または 4 であり、(3) R₂ は 1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子のアルコキシ、1 ～ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシ、2 ～ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシ、1 ～ 4 個の炭素原子のアルカ

ノイル、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-およびジ-アルキルアミノ(それぞれのアルキルは同一または異なっており、1 ～ 4 個の炭素原子を有するものである)、1 ～ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシアミド、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキルスルフィニル、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキルスルホニル、フェニルからなる群から選択されたものでありそして R₁ が 1 である場合は R₁ は隣接炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する -(CH=CH-CH=CH)- であつてもよく、(4) R₃ は水素、1 ～ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ～ 4 個の炭素原子のアルコキシ、2 ～ 4 個の炭素原子のカルボアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたは隣接炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する -(CH=CH-CH=CH)- でありそして (5) R₄ は 6 ～ 20 個の炭素原子のアルキル、

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$ または $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_4$

(式中 n は 0 ~ 4 でありそして R_4 は場合によつては 2 ~ 6 位において低級アルコキシカルボニル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシを有するカルボアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルコキシまたはチオアルコキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のフェニルアルコキシ、アミノ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルを有するモノアルキルおよびノアルキルアミノ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカノイルアミノ、カルボキシル、ペンゾ、ハロゲン、ヒドロキシ、1 ~ 4 個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカノイル、ニトロ、1 ~ 4 個の炭素原子のアルカンスルホンアミドによつて置換されていてもよいフェニルであり、そして X は水素または 1 ~ 4 個の炭素原子の低

級アルキルである。

- 2) γ が 1 である前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。
- 3) γ が 2 である前記特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。
- 4) $\text{N}-(4-(2-(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{エチル})\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 5) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メトキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 6) $\text{N}-(4-(2-(3,4\text{-ビストリメチルシロキシフェニル})\text{エチル})\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-フェニルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 7) $\text{N}-(4-(2-(3,4\text{-ジメトキシフェニル})$

$\text{エチル})\text{フェニル})-3\text{-ヒドロキシ}(1,1'\text{-ビフェニル})-4\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

- 8) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メチルベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 9) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-3\text{-ヒドロキシ}-(1,1'\text{-ビフェニル})-4\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 10) $4\text{-クロロ}-\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 11) $4-(4-(2-(3,4\text{-ジヒドロキシフェニル})\text{エチル})\text{フェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-4\text{-メトキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

12) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}(1,1'\text{-ビフェニル})-3\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

- 13) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-4\text{-ヒドロキシ}(1,1'\text{-ビフェニル})-3\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 14) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-3\text{-ヒドロキシ}-(1,1'\text{-ビフェニル})-4\text{-カルボキサミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 15) $5\text{-ブロモ}-\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。
- 16) $\text{N}-(4\text{-アシルフェニル})-2\text{-ヒドロキシベンズアミド}$ である前記特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

- 17) 5-ブロモ-N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 18) 4-クロロ-N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 19) 4-クロロ-N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 20) 5-クロロ-N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 21) N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 22) N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 23) N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 24) N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 25) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル)-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 26) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル)-3,4-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 27) N-(4-アシルフェニル)-2,6-ジヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 28) N-[4-(2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 29) N-(4-アシルフェニル)-3,4-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 30) N-(4-アシルフェニル)-3-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 31) N-[4-(2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 32) N-[4-(2-(2-クロロフェニル)エチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 33) N-[4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)フェニル]-1-ヒドロキシ-2-ナフトレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 34) N-(4-ノ-アシルフェニル)-2-ヒドロキシ-5-アミノベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 35) その塩酸塩である前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 36) 3,5-ジクロロ-N-(4-アシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 37) N-[4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)

- エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-3-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 38) N-(4-デシルフエニル)-2-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 39) N-(4-(2-(3,4-ジクロロフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-4-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 40) N-(4-(2-(4-クロロフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-4-クロロベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 41) 3-クロロ-N-(4-(2-(3,4-ジクロロフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 42) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-3-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 43) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 44) N-(4-(2-(1,1'-ビフエニル)-4-イルエチル)フエニル)-2-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 45) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 46) 4-クロロ-N-(4-(2-(3,4-ジヒドロキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 47) N-(4-(2-(3,4-ジヒドロキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 48) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 49) N-(4-(2-(3,4-ジヒドロキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 50) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 51) N-(4-デシルフエニル)-3-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキサミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。
- 52) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-5-クロロ-3-オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 53) N-メチル-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-オキソ-ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。
- 54) N-(4-(2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル)フエニル)-2-ヒドロキシ-3-

オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

55) $N-(4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$

56) $N-(4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$

57) $N-(4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$

58) 3-クロロ-N-(4-[2-(3,4-ジヒド

ロキシフェニル)エチル]フェニル)-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

59) 3-クロロ-N-(4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル)-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

60) 3-クロロ-N-(4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

61) 5-アミノ-N-(4-テニルフェニル)-2-ヒドロキシベンゾアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

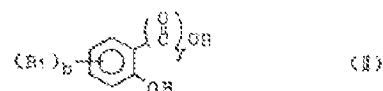
62) その塩酸塩である前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。

63) $N-(4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ-N,4-ジメチルベンゾアミドである前記特許請求の範囲第2項記載の化合物。$

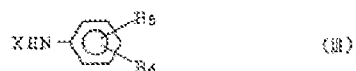
64) $N-(4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ-N-メチル- α -オキソ・ベンゼンアセトアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$

65) $N-(4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]フェニル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ・ベンゾアミドである前記特許請求の範囲第3項記載の化合物。$

66) 式



(式中、 R_1 、 b および y は前述した通りでありそして R は低級アルキルまたはフェニルである)の化合物を式



(式中、 X 、 R_5 および R_6 は前述した通りである)の化合物と反応せしめることからなる前記特許請求の範囲第1項記載の化合物の製造。

67) 薬学的に許容し得る担体と一緒にした前記特許請求の範囲第1項記載の化合物の治療的に有効な量からなる薬学的組成物。

68) 前記特許請求の範囲第1項記載の化合物を哺乳動物に投与することからなるアレルギー

または免疫炎症病にかかつた哺乳動物のアレルギーマたは免疫炎症病の治療方法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、リボキシゲナーゼ酵素活性の生成物またはロイコトリエンの作用が病理学的疾病の一因となる病気の治療に使用される新規な化合物、薬学的組成物および該化合物の使用方法に関するものである。本発明は、また、選択された新規な中間体に関するものである。本発明の新規な2-ヒドロキシベンズアミドおよびN-置換-2-ヒドロキシ- α -オキシノ-ベンゼンアセトアミドは、リボキシゲナーゼ阻止剤であつて、喘息、アレルギー、心臓血管疾患、片頭痛および免疫炎症病の治療に有用な活性を与える。

更に詳しくは、本発明は、以下に定義されるような式(1)を有するある新規な2-ヒドロキシ

ナーゼの作用から誘導される生成物を包含する。

ロイコトリエン B₄、C₄、D₄ および B₄、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸、5-ヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸、および、12-ヒドロキシエイコサテトラエン酸のようなりボキシゲナーゼ誘導生成物は炎症として認識されている疾病およびアレルギーおよび免疫応答に関係する。

これらのリボキシゲナーゼ生成物は、多形核白血球遊走または化学走性、リンゾーム酵素遊離および顆粒減少 (degranulation) の高度に強力な立体特異的誘導物質であることが判つた。更に、これらの生成物は、血管および肺動脈組織のような平滑筋の収縮を誘起しそしてトロンボキサン A₂ およびプロスタサイクリンのような追加的な炎症発生物質の発生を誘起する。リボキシゲナーゼ生成物は、また、血管拡張剤プロ

ベンズアミドおよび新規な2-ヒドロキシ- α -オキシノ-ベンゼンアセトアミド、新規な2-ヒドロキシベンズアミドおよび新規な2-ヒドロキシ- α -オキシノ-ベンゼンアセトアミドを含有する薬学的組成物、および、リボキシゲナーゼ酵素活性の生成物またはロイコトリエンの反応が病理学的疾病の一因となる病気の治療または経口投与化合物を使用する方法に関するものである。リボキシゲナーゼ酵素は、アラキドン酸カスケードの一部である。

アラキドン酸は、生化学的に活性なエイコサノイド族に対する生物学的プレカーサーとして役立つ。これらは、プロスタグランジン-B および- α 化合物、トロンボキサンおよびプロスタサイクリンの類のようなシクロオキシゲナーゼの作用から誘導される生成物およびヒドロキシ-およびヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸およびロイコトリエンのようなりボキシゲ

スタノイドおよび他のメソエーターと相互作用して炎症応答の増強または増幅を招く。

ロイコトリエンおよびヒドロキシ-およびヒドロパーオキシエイコサテトラエン酸は、多くの疾病の発病において大きな役割をはたす。これらの化合物はリウマチ性関節の滑液、乾癬患者の皮膚、炎症腸腸組織および高度な症で虚血性心筋組織中に見出される。これらの化合物は、また、アレルギーおよび喘息疾病のメソエーターである。

本発明による化合物および薬学的組成物は、リボキシゲナーゼまたはロイコトリエンの生成または生化学的作用を阻止しそしてそれ故に、発病がロイコトリエンおよび他のリボキシゲナーゼ-誘導生成物の生成に係る多数の疾病の治療または経口投与に有用である。これらのリボキシゲナーゼ阻止剤は、白血球の浸潤、組織-

消化リゾソーム酵素の遊離および平滑筋組織の透過性および収縮状態の変化から生ずる組織損傷および炎症の防止を助ける。

本発明によるこのようなりボキソグナーゼ阻止化合物および薬学的組成物が有用である具体的な疾病は、アレルギー、喘息、関節炎、乾癬および陰瘻を包含する皮膚病、炎症、炎症腸疾病、舌痛および心筋虚血および夜盲、アンザナ、不整脈、発作およびアテローム性動脈硬化症を包含する心臓血管疾患を包含する。

CAS 5:16715で調査したB. ノムレス等[J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 45巻277~281頁(1956年)]による3-, 4-および5-フェニルサリシルアミドの誘導体は、フェニルサリシルアミドのフェニル部分にフェニル置換分を有する選択されたフェニルサリシルアミドを記載しておりそしてその結果本発明とは異なつて

アルキルを有するモノ-およびジ-アルキルアミノ、1~4個の炭素原子のカルボアルコキシアミド、1~4個の炭素原子のアルキルスルフィニル、1~4個の炭素原子のアルキルスルホニルおよびフェニルからなる群から選択されたものでありそして R_1 が1である場合は R_1 はまた環状置換炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する $-(CH=CH-CH=CH)-$ であつてもよく、

(4) R_1 は水素、1~4個の炭素原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシ、2~4個の炭素原子のカルボアルコキシ、ヒドロキシ、ヘロゲンまたは環状置換炭素と一緒になつてベンゾ基を形成する $-(CH=CH-CH=CH)-$ であり、

(5) R_2 は(a) 6~20個の炭素原子のアルキル、

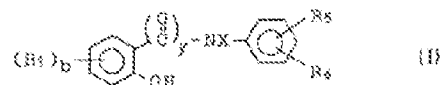
(b) $-(CH=CH-R_4)$ 、(c) $-(CH_2)_nCOR_4$ または (d) $-(CH_2)_n-R_4$

(式中 n は0~4でありそして R_4 は場合によつては2~6位において低級アルコキシカルボニ

いる。

本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩および塩基付加塩もまた本発明の範囲に包含される。

本発明は、式(II)



の化合物およびその薬学的に許容し得る塩に関するものである。

式中、

(1) y は1または2であり、

(2) b は0、1、2、3または4であり、

(3) R_1 は1~4個の炭素原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシ、1~4個の炭素原子のチオアルコキシ、2~4個の炭素原子のカルボアルコキシ、1~4個の炭素原子のアルカノイル、ヒドロキシ、ヘロゲン、ニトロ、アミノ、1~4個の炭素原子の同一または異なる

アルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシを有するカルボアルコキシ、1~4個の炭素原子のアルキル、1~4個の炭素原子のアルコキシまたはチオアルコキシ、フェニルアルコキシ、アミノ、1~4個の炭素原子のアルキルを有するモノアルキルまたはジアルキルアミノ、2~6個の炭素原子のアルカノイルアミノ、カルボキシル、ヘロゲン、ヒドロキシ、1~4個の炭素原子のヒドロキシアルキル、1~4個の炭素原子のアルカノイル、ニトロまたは1~4個の炭素原子のアルカンスルホンアミドによつて置換されていてもよいフェニルである]であり、

(6) X は水素または1~4個の炭素原子の低級アルキルである。

式(II)の一群の好適な化合物は、 R_1 が水素であり、 y が1であり、 R_5 がHでありそして R_6 が6~20個の炭素原子のアルキルまたは $-(CH_2)_nR_4$

〔式中 n は2でありせして R_4 は場合によつてはカルボキシル、1〜4個の炭素原子のカルボアルコキシ、塩素、1〜4個の炭素原子のアルコキシ、ヒドロキシまたはフエニルによつて置換されていてもよいフエニルである〕である化合物またはその薬学的に許容し得る鹽または塩基付加塩を包含する。

式(1)の他の群の好適な化合物は、 R_1 が水素であり、 γ が2であり、 R_5 が水素またはベンジルであり、 R_6 が6〜20個のアルキルまたは $-(CH_2)_n-R_4$ 〔式中 n は2でありせして R_4 は場合によつては低級アルコキシカルボニル、カルボキシル、カルボアルコキシ(但しアルコキシは1〜4個の炭素原子を有す)、1〜4個の炭素原子のアルコキシ、ヒドロキシによつて置換されていてもよいフエニルである〕である化合物またはその薬学的に許容し得る鹽または塩基付

加塩を包含する。

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジヒドロキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾアミド、

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジヒドロキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-2-ヒドロキシ-N,4-ジメチルベンゾアミド。

本発明は、また、薬学的に許容し得る担体と一緒にした前述した式(1)を有する化合物の有効量からなる薬学的組成物に関するものである。この有効量は、リボキシングナーゼ作用の阻止によつて多くの疾病を治療または軽減するのに有用な量である。これらの疾病は、リボキシングナーゼ作用によつて起る発病について容易に認識されせして具体的に前述した通りである。

このように、本発明によれば、疾病の治療ま

たは軽減を包含する。

このように、式(1)の好適な化合物は次の通りである。

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジメトキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-2-ヒドロキシ-4-オキソ-ベンゼンアセトアミド、

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジヒドロキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-2-ヒドロキシ-4-オキソ-ベンゼンアセトアミド、

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジヒドロキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-2-ヒドロキシ-ベンゾアミド、

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジヒドロキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾアミド、

ニ-〔4-〔2-〔3,4-ジヒドロキシフエニル〕エチル〕フエニル〕-3-〔1,1-ジメチルエ

チル〕-2-ヒドロキシ-4-オキソベンゼンアセトアミド、

たは軽減を必要とするヒトを包含する哺乳動物に、前述した式(1)を有する化合物または組成物の前述した疾病の治療に対する有効量を投与する方法が提供される。

抗喘息および抗アレルギー活性は、広範囲な症候を有する過敏症反応に対する治療方法を提供する。例えば、これらの症候は、気管炎、気管、鼻排泄、咳、くしゃみ、嘔吐、嘔吐、下痢、呼吸困難、苦痛、炎症およびひどい場合においてはアナフィラキシーショックおよび循環性ショックを包含する。これらの症候は、気管支喘息、季節花粉症(例えば枯草熱)、アレルギー鼻炎、蕁麻疹、アレルギー結膜炎、食物アレルギーおよびアナフィラキシー様反応にかかつたヒトならびに他の動物に見出される。

同様に、式(1)の化合物の活性は、心臓血管病特に虚血および心筋梗塞に対する治療方法を提

供する。心臓血管病を有する患者の症状は、心臓血管病を示唆する病歴、一般的な物理的外観および正常な外観からの詳細な偏差を有する患者に対する特殊な診断によつて判る。このような病歴は、また、ヒトならびに哺乳動物に見出される。病歴の症状は、The Merck Manual 14版(1982年)に広く記載されている。

更に、式(II)の化合物によつて片頭痛および炎症に対する治療方法が提供される。これらの目的に対して治療を必要とする症状は、また、特にヒトの片頭痛および(または)ヒトならびに他の動物の炎症に対して容易に判る。

薬学的組成物は、不活性の薬学的担体を有する本発明の式(II)の化合物およびその塩から製造される。組成物は固体または液体である。

通常の医師または獣医は、前述した症状を示す患者を容易に決定することができる。適切な

化合物の有効なしかし非毒性の量が治療に使用される。通常の医師または獣医は、疾病の進行を防止または阻止する化合物の有効量を容易に決定しそして処方することができる。そのようなやり方において、医師または獣医は、はじめに比較的低い使用量を使用し、その後最高の応答が得られるまで投与量を加大することができる。

式(II)を有する本発明の化合物の初期使用量は、通常経口的に1日あたり10mg〜2g好適には経口的に1投与量あたり10〜500mgの範囲にありそして必要に応じて1日につき1〜4回与えられる。他の投与形態を使用する場合は、相当する投与量が投与される。

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る鹽付加塩および(または)塩基塩を形成することができる。塩基塩は、金属またはアミン例えばア

ルミニウム、アルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンを使用して形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。適当なアミンの例は、N,N'-ジベンゾエチレンジアミン、クロロブコカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルフルカミンおよびプロカインである。

化合物は、錠剤、カプセル、ピル、粉剤または顆粒のような経口的単位使用形態で投与することができる。化合物は、また、坐剤またはブゾーのような形態で直腸的または腸内的に投与することができる。化合物は、また、製薬技術者に知られている形態を使用して非経口的(例えば皮下、静脈内的または筋肉内的)に投与することができる。化合物は、また、直接患部に導入(例えば点眼剤の形態でまたは吸入によつて)することができる。喘息または紅斑のようなアレルギーおよび炎症性皮膚病(乾癬)の治療に対しては、本発明の化合物は、また、軟膏、クリーム、ゲルなどの形態で局所的に投与することができる。

薬学的に許容し得る鹽付加塩は、有機酸および無機酸を使用して形成される。

塩形成に対する適当な酸の例は、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、グルコン酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、アルデヒドなどである。塩は、従来の方法で遊離塩基形態をモノまたはジ塩などを生成させるのに十分な量の所望の酸と接触させること

によつて製造される。遊離塩基形態は、塩を塩基で処理することによつて再生することができる。例えば、水性塩基の稀溶液を使用することができる。稀水性水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウム溶液がこの目的に対して適している。遊離塩基形態は、極性溶剤中の溶解度のようなある物理的性質においてそれぞれの塩形態とは若干異なるけれども、本発明の目的に対しては塩はそれぞれの遊離塩基形態と均等である。

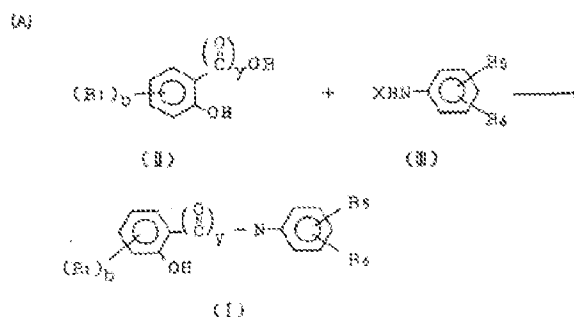
本発明の化合物は、非溶解和形態ならびに水和形態を包含する溶解和形態で存在することができる。一般に、水和形態を包含する溶解和形態は、本発明の目的に対して非溶解和形態と均等である。

最後に、本発明は、また、製造方法および式(1)の化合物の製造に対する選択された新規な中

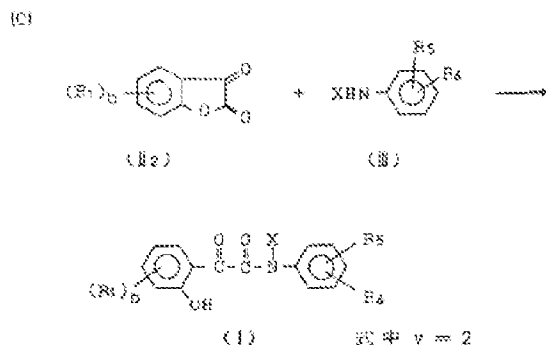
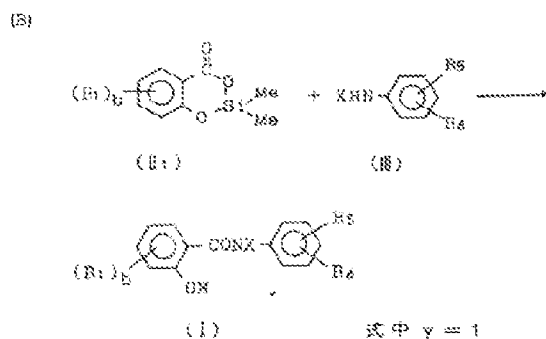
間体に関するものである。

一般に、前述したような式(1)の化合物の製造方法は、スキーム1に示されたようにして達成することができる。式中 R_1 、 b 、 y 、 X 、 RS および R_4 は前述した通りでありそして R は水素、低級アルキルまたはフェニルである。

スキーム1



または



R が水素である場合、式(1) (式中 y は1である) の化合物の製造はスキーム1(A)に示される通りである。製造は、窒素下においてテトラヒドロフラン、塩化メチレンまたは二塩化エチレンまたはこれらの混合物のような不活性溶剤中において約0℃乃至約室温で50分乃至24時間式(II) (式中 R は水素である) のサリチル酸をジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾールおよび式(III)の所望の化合物と反応せしめることによつて達成することができる。最適の条件は、反応によつてきまる合理的な実験により変化する。

このようにする代りに、 R が低級アルキルまたはフェニルである場合は、スキーム1(A)に示された式(1) (式中 y は1または2である) の化合物の製造は、ブテルリチウムジイソプロピルアミンの存在下において式(II) (式中 R は低級ア

ルキルまたはフェニルである)のエステルおよび式(II)の所望のアニリンを反応せしめることによつて達成できる。テトラヒドロフランのような不活性有機溶媒が反応において使用される。そして反応は氷浴を使用して10分乃至2時間氷浴温度に維持する。例えば、E.W. ヤング等の論文[Tetrahedron Letters 1791頁(1970年)]を参照されたい。

スキームI(Bによれば、式(II) (式中R₁およびbは前述した通りである)の化合物の僅かに過剰をアルゴン下において24~240℃好適には140~210℃で約2~5時間式(III)の化合物とともに加熱する。

更に、式(III)の化合物は、スキームI(C)に示した方法によつて製造することができる。この方法においては、テトラヒドロフランなどのような非プロトン性溶媒中において式(II)の化合物

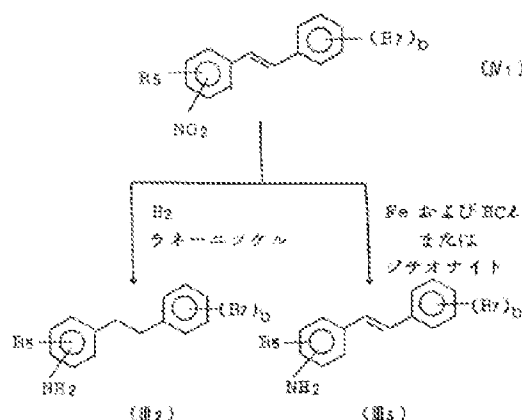
の僅かに過剰を式(II)の化合物と反応させる。

前記の一般的記載の特殊な変化は、例えば、適当な条件を使用した三臭化銅系、臭化水素酸またはトリメチルシリルアヨダイドによる相当するメトキシ基の処理による式(II) (式中R₁は場合によつて少なくとも1個のヒドロキシ基により置換されていてもよいフェニルを包含する)の化合物の製造を包含する。好適な溶剤は、ジクロロエタンまたはジクロロメタンである。例えば、エーテルの開裂の調整に対しては、また、M.V. パットおよびS.O. クルカルミ: Synthesis (4) 249頁(1983年)を参照されたい。

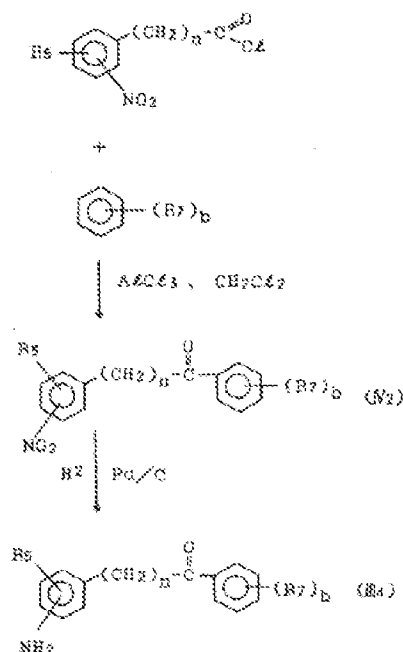
R₄が6~20個の炭素原子のアルキルである式(II)の中間体は、既知であるかまたは過剰者によつて容易に製造することができる。しかしながら、R₄が-CH=CH-R₄および-(CH₂)_n-R₄または-(CH₂)_nCOR₄である式(II)の新規な中間体

は、それぞれスキームIIまたはIIIにおいて(II₂)、(II₃)および(II₄)について説明した合成順序によつて製造される。

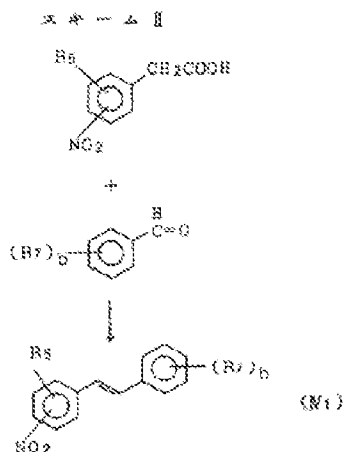
スキーム II



スキーム III



更に詳しくは、式(N1)（式中R7はR4について前述したようなフェニルに対する任意の置換分であり、 α は0～5の整数でありそしてR5は前述した通りである）の化合物は、P. ファイフアーおよびS. セルヤースカヤ：Ber. 44:1107（1911年）によつて説明されている方法と類似したスキームIIに示された方法で製造される。



を興験なしにパラジウム／炭素触媒上で式(N2)の化合物にH₂を溶解水素添加することによつて得られる。スキームIVは式(N2)を有する中間体プレカッサーを水素添加して(N4)を得る反応を示す。前述したようなR5およびR7を有する式(N2)の化合物は、メドコド等：J. Karstack Univ 3巻78～80頁（1958年）によつて説明されている既知のフリーアル・クラフトアシル化法に類似した方法で製造される。

R1、 α およびRが前述した通りでありそして γ が1である式(III)の中間体は、既知であるかまたは当該技術において知られている方法と類似した方法によつて合成される。R1、 α およびRが前述した通りでありそして γ が2である式(III)の中間体は、一般に、不活性雰囲気中で約0℃～+25℃好適には0～10℃で約4～12時間微量の炭化亜鉛の存在下で式(XIX)のサリシル

式(N1)の化合物の次の還元は、H₂およびラネーニッケルまたは鉄および塩酸またはジチオナイトによつて達成してそれぞれ式(II2)または式(II3)（式中R7およびR5は前述した通りである）の化合物を生成させる。還元は、試薬に対して知られている範囲の条件下で実施される。この還元に対して知られている条件範囲内でのラネーニッケルを使用した溶解水素添加による(N1)の還元は、ニトロ部分および前記式(II)の化合物のR4の定義の-CH=CH-R4中の炭化水素鎖の不飽和の両方を還元して式(II2)の化合物を生成する。鉄およびHClまたはジチオナイトによる(N1)の還元は、ニトロ部分を選択的に還元する。

式(II4)（式中R5およびR7は前述した通りである）の中間体化合物は、パラジウム／炭素触媒とともにH₂を使用する水素添加に対して知られている条件内の条件を使用してまたは不合理

アルデヒド基化合物をトリメチルシリルシアナイドと反応せしめることによつて製造される。サリチルアルデヒドの処理は、ショワルターおよびヘスケル：J. Heterocyclic Chem. 18巻367頁（1981年）の説明に類似している。予めヘキサメチルジシラザンを不活性雰囲気下約0℃でエーテルリチウム1当量乃至僅かに1当量以上の量で処理しそしてその後処理したヘキサメチルジシラザンを約100℃で10～30分攪拌しそして次に少なくとも-78℃に冷却したヘキサメチルジシラザンに、式(XII)によつて示されるような(R1) α 置換分を有する得られた $\alpha,2$ -ビストリメチルシロキシベンゼンアセトニトリルを20～30分にわたつて1当量の割合で加える。 $\alpha,2$ -ビストリメチルシロキシベンゼンアセトニトリルと処理攪拌したヘキサメチルジシラザンの混合物を更に1時間攪拌する。低級ア

またはジアルキル・アミノなる語は、窒素原子を通してもとの基体分子残留部分に結合した1～4個の炭素原子の前述したような1または2個のアルキル基を意味する。

1～4個の炭素原子のアルカノイルなる語は、カルボニル基を通してもとの基体分子残留部分に結合した1～4個の炭素原子の前述したような有枝鎖状または非有枝鎖状のアルキルを意味する。

1～4個の炭素原子のヒドロキシアルキルなる語は、1～4個の炭素原子の前述したようなアルキル基を通してもとの基体分子残留部分に結合したヒドロキシである。

2～6個の炭素原子のアルカノイルアミノなる語は、アミノ基を通してもとの基体分子残留部分に結合したペンチルまたはヘキシル及びその異性体を包含する前述したようなアルカノイ

ルを意味する。

1～4個の炭素原子のアルコキシを有するカルボキシアルコキシなる語は、アルキルがもとの基体分子残留部分に結合されているエステル基の炭素原子に結合した1～4個の炭素原子の前述したようなアルキルを意味する。

ヘロゲンは、弗素、塩素、臭素、炭素またはトリフルオロメチルを意味する。

1～4個の炭素原子のカルゴアルコキシアミドは、アミノ基を通してもとの基体分子残留部分に結合しているウレタン基の炭素原子に結合した1～4個の炭素原子の前述したようなアルキルを意味する。

*アルキルスルフィニルおよびアルキルスホニルは、それぞれ、スルフィニルおよびスホニル基を通してもとの基体分子残留部分に結合したアルキルである。

本発明を更に以下の代表的例によつて説明する。このような例は、本発明をこれらの例に限定することを意味するものではない。

1. 式(N)の化合物の製造

A. 式(N)の化合物についてスキームⅡを参照されたい。

製造 A

1,2-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチニル]ベンゼン(スキームⅡを参照されたい。式(N))。式中R₁は1,2-ジメトキシでありそしてR₂は水素である)

2.0gの遊業-充満フラスコ中のp-ニトロフェニル酢酸272g(1.5モル)および3,4-ジメトキシベンズアルデヒド242g(1.5モル)の混合物を水蒸気浴上で60℃(反応混合物の温度)に加熱する。ビペリジン(150cc, 1.29g, 15.2モル)を反応混合物に15分におたつて少量

づつ加える。ビペリジン約50ccを添加した後、おだやかな発熱が起きそして反応混合物の温度が外部加熱なしに95℃に上昇する。水蒸気浴を加熱マントルで置換しそして混合物を15分におたつて加熱蒸流し次に110～120℃に4時間保持する。反応混合物を70℃に冷却しそしてメタノール500ccを加えながらはげしく攪拌する。混合物を水中で冷却した後、形成した沈澱を濾過し。新鮮なメタノール100cc中で攪拌しそして再濾過する。融点132～134℃のオレフィン生成物219g(収率51%)を得る。

製造 B

1,2-ジクロロ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチニル]ベンゼン(スキームⅡを参照されたい。式(N))。式中R₁は1,2-ジクロロでありそしてR₂は水素である)

p-ニトロフェニル酢酸(125g, 0.69モル)

および3,4-ジクロロベンゾアルデヒド(121g, 0.69モル)から製造Aに記載した操作によつて製造した。融点197~199℃の生成物70g(収率35%)が得られた。

適当な出発物質を使用して前記製造に見出される方法と同様な方法によつて、次の化合物を製造した。(スキームⅢを参照されたい。)

製造 C

4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ニトロフェニル, 融点238~239℃。

製造 D

1-メトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]-2-(フェニルメトキシ)ベンゼン、融点139~144℃。

製造 E

1,2-ジメチル-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点113~115℃。

1,2-ジメトキシ-4-[2-(2-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点134~137℃。

製造 F

1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン

p-ニトロフェニル酢酸(29.2g, 0.161ミリモル)および3,4-ジベンジルオキシベンゾアルデヒド(51.9g, 0.163ミリモル)をピペリジン(16ml)と混合しそしてジーンスタートラップ下で3時間加熱する。生成物をメタノールから再結晶せしめて融点138~141℃の1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン36.0g(51%)を得る。B, 式(N₂)の化合物についてスキームⅢを参照されたい。

製造 M

N-[2-メトキシ-5-[(4-ニトロフェニル)アセチル]フェニル]アセトアミド(スキームⅢを参照されたい。式(N₂), 式中R₁は2-

製造 F

1,3-ジメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点145~146℃。

製造 G

2-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ナフタレン、融点168~170℃。

製造 H

1,2,3-トリメトキシ-5-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点192~195℃。

製造 I

1,2-ジメトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点143~145℃。

製造 J

2,4-ジメトキシ-1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン、融点107~110℃。

製造 K

ニトロフェニル]アセチル]アセトアミド(スキームⅢを参照されたい。式(N₂), 式中R₁は2-メトキシおよびアセトアミドであり、nは1でありそしてR₂は水素である)

無水のAlCl₃(36g, 270ミリモル)およびCH₂Cl₂ 50mlの混合物を氷浴中で0℃に冷却する。2-アセチルアニンジン(33g, 200ミリモル)を攪拌混合物に加える。CH₂Cl₂ 130ml中の4-ニトロフェニルアセチルクロライド39g(200ミリモル)の溶液を徐々に冷却した反応混合物に加える。反応混合物を0℃で0.75時間攪拌しそして室温で2.2時間攪拌する。反応混合物を氷800mlおよび濃塩酸40mlの混合物に注加しそして1.25時間攪拌し次にCH₂Cl₂で抽出する。CH₂Cl₂抽出液を蒸発して暗色の油状残留物を得、これをMeOHから結晶化せしめて黄色の固体28g(52%)を得る。更にMeOH

から再結晶せしめて純粋な生成物を得る。融点 200~203℃。

適当な出発物質を使用して製造Ⅱに見出される方法と同様な方法で、次の式(Ⅱ₂)の化合物を製造した。

製造 Ⅱ

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)プロパノン、融点126~132℃。

製造 Ⅲ

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)ブタノン、融点109~112℃。

B. 式(Ⅱ)の化合物の製造

A. 式(Ⅱ₂)および(Ⅱ₃)の化合物についてスキームⅡを参照されたい。

製造 1

4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(スキームⅡを参照されたい。

製造された1,2-ジクロロ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン62.3g(0.21モル)およびラネーニッケル触媒2.0gの混合物を、6.5 psigのH₂圧下で2.0時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして母液を蒸発する。残留物をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶せしめてアミン生成物4.9g(収率67%)を得る。融点73~75℃。

適当な出発物質を使用して製造1および2に見出される方法と同様な方法で式(Ⅱ₂)の次の化合物が製造される。

製造 3

4-[2-(1,1'-ビフェニル)-4-イルエチル]ベンゼンアミン、融点109~111℃。

製造 4

4-[2-(2-ナフチル)エチル]ベンゼンアミン、融点123~125℃。

式(Ⅱ₂)、式中R₁は3,4-ジメトキシでありそしてR₂は水素である)

N,N-ジメチルホルムアミド200ml中の前記製造Aで製造された1,2-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼン19.4g(0.068モル)および1.0% Pd/D 触媒0.20gの混合物を5.5 psigのH₂圧下で1.6時間水素添加する。触媒を濾過によつて除去しそして母液を蒸発する。残留物をメタノールから再結晶せしめてアミン生成物12.3g(収率70%)を得る。融点116~117℃。

製造 2

4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]ベンゼンアミン(スキームⅡを参照されたい。式(Ⅱ₂)、式中R₁は3,4-ジクロロであり、bは2でありそしてR₂は水素である)

テトラヒドロフラン93.5ml中の前記製造Bで

製造 5

4-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点152~154℃。

製造 6

4-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点49~51℃。

製造 7

4-[2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl、融点135~136℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ベンゼンは前記製造1におけるようにして製造した。

製造 8

4-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン、融点56~58℃。

出発物質2,4-ジメトキシ-1-[2-(4-ニ

トロフエニル)エチニル]ベンゼンは、前記製造Iにおけるようにして製造した。

製造 9

4-[2-(3,4,5-トリメトキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン。融点91~93℃。

出発物質1,2,3-トリメトキシ-5-[2-(4-ニトロフエニル)エチニル]ベンゼンは、前記製造Hにおけるようにして製造した。

製造 10

4-[2-(3,5-ジメトキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl。融点155~157℃。

出発物質1,3-ジメトキシ-4-[2-(4-ニトロフエニル)エチニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 11

4-[2-(2-クロロフエニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl。融点208~211℃。

ベンゼンアミン。融点56~60℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-4-[2-(2-ニトロフエニル)エチニル]ベンゼンは、前記製造Kにおけるようにして製造した。

製造 15

N-[2-メトキシ-5-[(4-アミノフエニル)エチル]フエニル]アセトアミド。融点135~140℃。

出発物質N-[2-メトキシ-5-[(4-ニトロフエニル)エチニル]フエニル]アセトアミドは、製造A~Kの方法に類似した方法で製造した。

製造 16

4-[3-(3,4-ジメトキシフエニル)プロピル]ベンゼンアミン。融点54~57℃。

出発物質1,2-ジメトキシ-4-[3-(4-ニトロフエニル)プロプ-2-エニル]ベンゼンは、前記製造A~Kに類似した方法で製造した。

出発物質2-クロロ-1-[2-(4-ニトロフエニル)エチニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 12

4-[2-(2-メチルフエニル)エチル]ベンゼンアミン・HCl。融点171~173℃。

出発物質2-メチル-1-[2-(4-ニトロフエニル)エチニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 13

4-[2-(4-ブトキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン。融点58~59℃。

出発物質4-ブトキシ-1-[2-(4-ニトロフエニル)エチニル]ベンゼンは、製造A~Kに類似した方法で製造した。

製造 14

2-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル]

製造 17

4-[4-(3,4-ジメトキシフエニル)ブチル]ベンゼンアミン。融点97~100℃。

出発物質1,2-ジメチル-4-[4-(4-ニトロフエニル)ブト-3-エニル]ベンゼンは、前記製造A~Kに類似した方法で製造した。

又、 R_4 が、 $-(CH_2)_n-R_4$ (式中nは1または2である)である式(II)の化合物の他の製造方法は、次の通りである。

製造 18

4-[(3,4-ジメトキシフエニル)メチル]アモリン

水酢酸(100g)、20% Pd/C 触媒(0.5g)および3,4-ジメトキシ-4'-ニトロベンゾフェノン[タドコド、グルカニおよびナルダンD; J. Karntak Univ 3巻78~80頁(1958年)](5.4g, 18.8ミリモル)の混合物を、52psiで

約5時間水素添加する。

酸 H_2SO_4 (1.1 ml) および炭化 2.0 g Pd/C (0.5 g) を加えそして5当量が消費されるまで (2.12時間) 水素添加をつづける。酢酸カリウム (2 g, 2.0ミリモル) を混合物に加えそして触媒をセライトを通して伊源によつて除去する。伊源を濃 HCl (1.7 ml) で酸性にし、真空濃縮して残留油を得そして1.0% HCl (400 ml) に溶解する。この酸性溶液を H_2O (2×400 ml) および CH_2Cl_2 (1×100 ml) で洗滌しそして次に Na_2CO_3 で塩基性にする。水性フラクションを CH_2Cl_2 で抽出しそして CH_2Cl_2 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥する。揮発性溶剤を真空蒸発して粗製の油状生成物 4.4 g (7.6%) を得る。このものは放置によつて結晶化する。カラムクロマトグラフィー処理によつて分析用のアミンを得る。収量 1.55 g (3.5%)。融点 101~104℃

D. 式(II)の化合物上の保護された置換分について

製造 20

4-(3,4-トリメチルシリルオキシフエネチル)アニリン

4-(3,4-ジヒドロキシフエネチル)アニリン (3.4.39 g, 0.15モル) およびヘキサメチルジシラゼン (24.2 g, 0.15モル) の混合物を、窒素下においてワックス浴中で120~160℃ に6.75時間加熱して暗色の油状残留物を得る。これをシリカゲル (160 g) 上でクロマトグラフィー処理する。クロロホルムで溶離して次の工程に対して満足の純度の油状生成物 (4.71 g, 8.4%) を得る。

製造 21

4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン

C. 式(III)の化合物の塩

製造 19

アセテート塩としての4-[2-(3,4-ジヒドロキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン、融点 216~218℃。

製造1で製造した4-[2-(3,4-ジメトキシフエニル)エチル]アニリン 2.0 g (7.8ミリモル) および4.8% 臭化水素酸 3.0 g ml の混合物を、窒素下において還流下で7時間そして銀器で一夜撹拌する。得られた沈殿を集め、エーテルで洗滌しそして1N $NaOH$ に再溶解する。溶液を氷酢酸で酸性にしてpH 6にしそして得られた沈殿を粗生成物として集める。 H_2O それから $MeOH$ から再結晶せしめてアセテート塩としての4-[2-(3,4-ジヒドロキシフエニル)エチル]ベンゼンアミンを得る。収量 1.34 g (7.6%)。融点 216~218℃

1,2-ジベンジルオキシ-4-[2-(4-エトキシフエニル)エチル]ベンゼン (1.0 g, 2.2ミリモル) をメタノール (5.0 ml), THF (100 ml) に溶解しそして H_2-Ni (1.5 g) と反応させる。18.5℃における 51.2 psi の存在下での還元は、4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン 5.9 g (6.0%) を与える。融点 97~101℃。

製造 22

N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン

4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフエニル)エチル]ベンゼンアミン (4.5 g, 1.1ミリモル) を蟻酸 (0.51 g, 1.1ミリモル) を含有するトルエン (7.5 ml) に溶解しそして2時間還流する。反応混合物を蒸発乾燥しそして残留物をトルエンから再結晶せしめてN-ホルミル-4-[2-

(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン4.7g(9.7%)を得る。融点119〜122℃。

製造 23

N-メチル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン

LAH(0.25g, 6.5ミリモル)を不活性雰囲気下で乾燥THF(20ml)に加え、次に〜4℃(氷/水浴)に冷却する。N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン(2.9g, 6.5ミリモル)を乾燥THF(20ml)に溶解しそしてカニューレを経てLAH/THF懸濁液に滴加する。反応混合物を、不活性雰囲気下周囲温度で20時間攪拌する。水(0.25ml)次で1.5% NaOH(0.25ml)そして最後に水(0.75ml)を反応混合物に加える。混合物を伊通し、エーテル0.5容量でうすめそして有機

物を塩水で洗滌し次に乾燥(Na₂SO₄)する。濃縮して、更に使用するのに十分な濃度のN-メチル-4-[2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン1.9g(70%)を得る。融点61〜65℃。

製造 24

N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン

4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル]ベンゼンアミノ(2.9g, 38.9ミリモル)を乾燥(5.0g, 108ml)を含有するトルエン(125ml)に溶解しそして1時間還流する。反応混合物を室温に冷却しそして濃縮乾燥する。残留物をトルエンから再結晶せしめて融点128〜130℃のN-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン1.10g(82%)を得る。

製造 25

N-メチル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン

LAH(1.2g, 3.16モル)を不活性雰囲気下において乾燥THF(35ml)に加えそして次に約4℃に冷却(氷/水浴)する。N-ホルミル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン(2.0g, 3.16モル)を乾燥THF(35ml)に溶解しそしてカニューレを経てLAH/THF懸濁液に滴加する。反応混合物を周囲温度で20時間攪拌する。水(1.2ml)次で1.5% NaOH(1.2ml)そして最後に水(3.6ml)を加える。混合物を伊通しそして伊液をエーテル0.5容量でうすめ、塩水で洗滌し、乾燥(Na₂SO₄)しそして濃縮して融点82〜84℃のN-メチル-4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エテル]ベンゼンアミン6.8g(79%)を得る。

B. 式(II)の化合物の製造

製造 1

2,2,7-トリメチル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサシリン-4-オン(スキームI)を参照されたい。式(II)の化合物(式中R₁はメチルである)

CHCl₃(30ml)中の4-メチルサリチル酸(5.0g, 33ミリモル)の溶液を、アルゴン下で攪拌する。ピリジン(80ml, 99ミリモル)次でジクロロジメチルシラン(4.0ml, 33ミリモル)を加えそして混合物を加熱還流する。25時間後に、更にピリジン(1ml, 12ミリモル)およびジクロロジメチルシラン(0.5ml, 4ミリモル)を加えそして還流を更に30分づける。次に混合物を冷却しそして溶剤を減圧下で除去する。残留物をペットエーテルで処理し、伊去しそしてペットエーテルで5回すすぐ。伊

液を蒸発して次の反応に対して十分純粋な生成物(4.2g)を得る。融点67〜72℃。

製造 II

工程 I

5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリル(スキーム V 式(8))

5-クロロサリチルアルデヒド(12.15g, 77.6ミリモル)、トリメチルシリルシアナイド(1694g, 170.7ミリモル)および炭化亜鉛(2g)の混合物を、アルゴン雰囲気下において0℃で4時間攪拌する。次に混合物を一夜(12時間)周囲温度に加熱する。粘稠な油を真空蒸留して56%の収量で5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリルを得る。沸点120〜122℃/0.27mmHg。

工程 II

有機抽出液を洗滌(飽和塩化アンモニウム溶液次いで塩水)し、乾燥(硫酸ナトリウム)し次に濃縮して残留物を得る。残留物をテトラヒドロフラン(60ml)に溶解する。トリエチルアミン希水素酸塩(5.93g, 48.99ミリモル)を加え、そして溶液を0℃で90分攪拌する。次に溶液を濃縮しそしてジクロロメタンに再溶解する。有機溶液を洗滌(1%塩酸次いで塩水)し、乾燥(硫酸ナトリウム)しそして濃縮して油3.62gを得る。クロマトグラフィー処理(キーセルゲル60、ジクロロメタン)は明るい黄色の油としてエチル5-クロロ-2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセテート(0.82g)を与える。

製造 III

製造II、工程Iの操作に従って、 α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリルを製造した。沸点103〜104℃/1.8mmHg。

エチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-2-オキソベンゼンアセテート

ヘキサメチルジシラゼン(3.11g, 19.27ミリモル)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解しそしてアルゴン雰囲気下で0℃に冷却する。ローブチルリチウム(2.3M, 8.4ml, 19.27ミリモル)を加えそして溶液を10℃で20分攪拌しそして-78℃に冷却する。このときに、前記工程Iで製造した5-クロロ- α ,2-[(トリメチルシリル)オキシ]ベンゼンアセトニトリル(6.00g, 18.35ミリモル)を30分におたつて加える。更に1時間攪拌した後、クロロ酸エチル(1.95ml, 20.19ミリモル)を滴加する。溶液を1時間攪拌しそして次に90分におたつて10℃に上昇させる。内容物を飽和塩化アンモニウム溶液に注加することによって反応混合物を冷却し次でジクロロメタン中に抽出する。

収率86%。

製造 IV

製造II、工程IIの操作に従って、エチル2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセテート(70%)を製造した。

製造 V

7-(1,1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(ツワネンブルグ、シンセシス624頁(1976年)(スキーム10を参照されたい。化合物(12))

2-第3級ブチルフェノール(15g, 0.1ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(0.5g)の混合物をジクロロメタン300ml中で室温で攪拌する。塩化オキサリル(20ml, 0.22モル)を滴加し次に混合物を加熱還流する。10時間後に、混合物を冷却しそして溶剤を減圧下で除去する。残留物を1,2-ジクロロエタン100

紙にとりそして室温下において1,2-ジクロロエタン300ml中の塩化アルミニウム(40g、0.3ミリモル)の懸濁液に滴加する。室温で20時間後に、混合物をすべての固体が溶解するまで水で徐々にうすめる。有機層を分離しそして分子ふるい上で乾燥しそして溶剤を蒸発してシロップを得、これをクロロホルムにとりそしてシリカゲルの銀カラムを通してろ過する。ろ液を減圧下で処理せしめて溶剤を除去して次の反応に対して十分な純粋なシロップとして生成物(28g)を得る。

N. Yが1である式(I)の化合物の製造

例 1

N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド

ジクロロメタン(50ml)中の4-メトキシ

サリチル酸(100g、5.95ミリモル)、4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンズアミン(155g、5.95ミリモル)、およびジクロロヘキシルカルボジイミド(123g、5.95ミリモル)の混合物を、周囲温度で12時間攪拌する。不溶性ジクロロヘキシル尿素をろ過によつて除去しそしてろ液を濃縮して固体残留物263gを得る。残留物のクロマトグラフィー処理(メルクキーゼルゲル60、19:1のクロロホルム-酢酸エチル)は、N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド(88.9g、40%)を与える。2-プロパノールからの再結晶化後の融点146~148°C。

例2~7は、例1の方法によつて製造されそして第1段に要約する通りである。

例 8

N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド

メタノール(30ml)中のN-[4-[2-(3,4-ビストリブチルシリルオキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド(865g、124ミリモル)の溶液に、濃硫酸7滴を加える。次に溶液を10分40~50°Cに加熱する。揮発性物を除去して白色の固体は491gを得る。再結晶(2-プロパノール)せしめてN-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアミド(842g、90%)を得る。融点179~180°C、195~196°C(二重融点)。

例 9

第 1 表

Yが1であり、R₁がR₂であり、R₃がR₄であり、R₅がR₆であり、R₇がR₈であり、R₉がR₁₀である式(I)の化合物

例	R ₁ の位置	R ₂	収率	融点(°C)
2	3	H	47%	116~117
3	4	OCH ₃	21%	
4	5	H	20%	190~192
5	6	H	27%	141~142
6	7	H	25%	154~156
7	8	H	13%	159~160

PR^{*}はH又はH₂である。

N-(4-デシルスフェニル)-2-ヒドロキシ
-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

0~5℃に冷却した4-デシルスフェニン(307g, 1.314ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液(不活性雰囲気下)に、p-ナフチルリチウム(2.3M, 1.314ミリモル)を加える。深色の懸液を10分攪拌し、その後3-フェニルサリチル酸メチル(100g, 4.38ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を加える。濃度を30分にわたって25℃に上昇させる。内容物を10多量酸(100ml)に添加することによつて反応混合物を冷却する。有機物を酢酸エチル中に抽出し、10多量酸で洗滌し、乾燥(硫酸)し次に濃縮して粗製固体を得る。クロマトグラフィー処理(キーゼルゲル60、ジクロロメタン)によつて、N-(4-デシルスフェニル)-2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]



-3-カルボキサミド(1.67g, 90%)が得られる。融点74~75℃。

同様にして、例10~20が例9の方法によつて製造されるそしてそれらの化合物は第2表に示される通りである。

第 2 表

yが1であり、R₃が水素であり、bが1でありそしてR₁およびR₂が表に示した通りである式(1)の化合物

例	R ₁ の位置				R ₂	収 率	融点(℃)
	3	4	5	6			
10	H	H	Ph*	H	4-(n-デシル)	90%	179~180
11	H	Ph	H	H	4-(n-デシル)	55%	155~157
12	H	H	Br	H	4-(n-デシル)	74%	172~174
13	H	H	H	H	4-(n-デシル)	45%	94~95
14	H	H	Br	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	76%	154~156

15	H	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	80%	166
16	H	H	Cl	H	4-(n-デシル)	80%	165
17	H	H	Cl	H	4-(n-デシル)	73%	127~128
18	NO ₂	H	H	H	4-(n-デシル)	79%	101~102
21	H	H	NO ₂	H	4-(n-デシル)	87%	137~138
22	CH ₃	H	H	H	4-(n-デシル)	71%	90~91
23	Cl	H	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	45%	125
24	Cl	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	63%	175~177
25	H	H	H	OH	4-(n-デシル)	38%	121~123
26	H	Me	H	H	4-[2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]	82%	170
27	Cl	Cl	H	H	4-(n-デシル)	81%	154~155
28	Cl	H	H	H	4-(n-デシル)	73%	124
29	H	CH ₃	H	H	4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]; N-メチル	71%	非結晶性
30	3,4				4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]	61%	160~164
31	3,4				4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	37%	166~168

例 32

N-(4-n-デシルスフェニル)-2-ヒドロキシ-5-アミノベンズアミド塩酸塩

N-(4-n-デシルスフェニル)-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド(890mg, 2.23ミリモル)およびラネーニッケル(200mg)のメタノール(75ml)溶液を、計算量の圧力変化がみとめられるまで周囲温度で攪拌する。溶剤を除去して所望のN-(4-n-デシルスフェニル)-2-ヒドロキシ-5-アミノベンズアミド塩酸塩831mgを得る。dc=240~245℃。

例 33

3,5-ジクロロ-N-(4-デシルスフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド




アルゴン雰囲気下において、ジイソプロピルアミン(1.59ml, 1.131ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を、0℃に冷却する。


ローブチルリチウム(2.3M、4.9ml、11.31ミリモル)を加え、その後溶液を更に10分攪拌する。次にローデシルアニリン(2.64g、11.31ミリモル)を加えて溶液を同温度で15分攪拌する。3,5-ジクロロサリチル酸メチル(100g、4.52ミリモル)のテトラヒドロフラン(92.5ml)溶液を加えて得られた溶液を同温度で45分攪拌する。次に、内容物を10%塩酸(100ml)に注加しそしてジエチルエーテル中に抽出する。有機溶液を10%塩酸で洗滌し、乾燥(硫酸ナトリウム)しそして蒸留して残留物3.47gを得る。2-プロパノール/水から再結晶せしめて3,5-ジクロロ-N-(4-デシルフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド(1.32g、69%)を得る。融点90~91℃。

同様にして表3に示した例34~42の化合物が製造される。

表 3

yが1であり、R₅が水素であり、bが1であり、Xが水素でありそしてR₁およびR₂が表に示した通りである式(1)の化合物

例	R ₃ の位置			R ₆	収率	融点(℃)
	3	4	5			
34	Cl	H	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	44%	166-167
35	H	NO ₂	H	4-(ローデシル)	40%	180-181
36	H	Cl	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	34%	203-204
37	H	Cl	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]	57%	214-215
38	4,5			4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	38%	201-202
39	2,4			4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	48%	179-180
40	2,4			4-[2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]*	39%	196-198

41	5,5		4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]	74%	148-150
42	H	H	4-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]		170



例 43

4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジベンゾイルオキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(100g、180ミリモル)の酢酸エチル：メタノール(1:1、40ml)溶液に10%Pd/C(200mg)を加える。混合物を水素雰囲気(1気圧)下で12

時間攪拌する。懸液を濾過(セライト®)によつて除去しそして次に溶液を蒸留して粗製物質740gを得る。フラッシュクロマトグラフィー処理(SiO₂、95:5のCHCl₃:MeOH)によつて4-メチル-N-メチル-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド660g(97%)を非結晶性の半固体として得る。

例 44

4-クロロ-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

4-クロロ-N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(0.50g, 1.21ミリモル)のジクロロメタン(40ml)溶液を、アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却する。三氯化磷(ジクロロメタン中の1.0g溶液, 5.5ml, 5.5ミリモル)を加えて混合物を-78℃で4時間攪拌し、周囲温度で2時間攪拌する。次に、溶液を-20℃に再冷却し、水(5.5ml)で冷却する。混合物を周囲温度で12時間攪拌し、その後更に水(10ml)を加える。濾過によつて、4-クロロ-N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベ

ンズアミド(0.42g, 91%)を得る。メタノール/水からの再結晶化後の融点は229~231℃である。

例 45

N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド

2,2,7-トリメチル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサリン-4-オン(2.0g, 10ミリモル)および4-[2-(3,4-ビス(トリメチルシリル)オキシ)フェニル]エチル]ベンゼンアミン(3.0g, 8ミリモル)の混合物をアルゴン下で180℃に加熱する。3時間後に、混合物を冷却し、ペンタンとともにすりつぶし、濾過する。集めた固体をペンタンで数回すすぎ、乾燥する。イソプロパノールから再結晶せしめて純粋な生成物(1.4g)を得る。融点201~

202℃。

例 46

N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアミド

2,2,7-トリメチル-4H-1,3,2-ベンゾジオキサリン-4-オン(2.0g, 10ミリモル)および4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンゼンアミン(2.5g, 10ミリモル)を使用して例45に記載したようにして製造する。メタノール/DMFから再結晶せしめて純粋な生成物(1.7g)を得る。融点162~164℃。

例 47

N-[4-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

ル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドから例44に記載した方法によつて製造する。水/2-プロパノールから再結晶せしめて生成物を得る。融点156~158℃。

例 48

N-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドキシレン(300ml)中の2-アセトキシベンゾイルクロライド(6.5g, 0.033モル)および4-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]ベンズアミン(6.5g, 0.025ミリモル)の混合物を、室温で攪拌し、次に透明な溶液が形成したときに2時間加熱還流する。溶液を真空下で蒸発除去し、油をCH₂Cl₂にとり、重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、乾燥する。塩化メチレンを除去する。残留物をジイソプロピルエーテルに溶解してアセテート誘

固体を得、これを伊通によつて除去する。溶液を蒸発して油を得る。この粗製油をメタノール(150ml)および10%NaOH溶液(50ml)に溶解しそして2時間加熱還流する。反応混合物を蒸発し、冷水でうすめそして次に生成物が析出したとき4% HCl (30ml)で酸性にする。粗生成物をメタノールから再結晶せしめて分析用試料(1.9g)を得る。融点149~151℃。

例 49

N - (4 - デシルフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレンカルボキサミド

4 - (p - デシル) アニリン 4.7g (0.020モル)を加えながら、窒素雰囲気下でジメチルホルムアミド 25ml中の5.0%水酸化ナトリウム/鉱油 1.0g (0.021モル)の懸濁液を、冷水中で冷却する。混合物を室温で1時間攪拌する。次に混合物を3 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレン -

カルボン酸メチルエステル 2.0g (0.0099モル)で15分にわたつて少量づつ加えて処理する。更にジメチルホルムアミド 50mlを加えそして混合物を室温で45時間攪拌する。反応混合物を氷/水 500gに加えそして4.0%塩酸で酸性にする。ゼラチン懸濁液を伊通しそして水(500ml)およびジクロロメタン(100ml)の間に分配する。層を分離しそして水性層を新鮮なジクロロメタン(2×150ml)で洗浄する。合した有機層を水(1×250ml)、1.0%塩酸(2×250ml)および再び水で洗浄する。有機層を乾燥(無水の硫酸ナトリウム)しそして蒸発する。残留物を水性2 - プロパノールから再結晶せしめてアミド生成物 1.4g (収率35%)を得る。更に前述したように再結晶せしめて分析的に純粋な試料を得る。融点171~173℃。

V、Yが2である式(I)の化合物の製造

例 50

N - [4 - { 2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エテル } フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - α - オキソベンゼンアセトアミド

アルゴン雰囲気下において、4 - { 2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エテル } ベンゼンアミン(2.50g, 9.72ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を、0℃に冷却する。ローブチルリチウム(2.3M, 4.2ml, 9.72ミリモル)を加えそして得られた溶液を15分攪拌する。エテル 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - α - オキソベンゼンアセトアミド(0.74g, 3.24ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加え、その後溶液を50分にわたつて室温に加熱する。次に、内容物を5%塩酸(100ml)に注加しそして酢酸エテルで抽出する。有機抽出液を10%重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄し、次に、

乾燥(硫酸ナトリウム)しそして蒸発して粗製固体 1.51gを得る。クロマトグラフイー処理(キーゼルゲル60、ジクロロメタン)せしめてN - [4 - { 2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エテル } フェニル] - 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - α - オキソベンゼンアセトアミド(0.86g, 61%)を得る。融点128~130℃。

例 51

N - メチル - N - [4 - { 2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エテル } フェニル] - 2 - ヒドロキシ - α - オキソベンゼンアセトアミド

例50の操作によつて、N - メチル - N - 4 - { 2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エテル } ベンゼンアミンおよびエテル 2 - ヒドロキシ - α - オキソベンゼンアセトアミドから22%の収率でN - メチル - N - [4 - { 2 - (3,4 - ジメトキシフェニル) エテル } フェニル] - 2 -

2-ヒドロキシ- α -オキソベンゼンアセトアミドを製造した。

例 52

N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

乾燥テトラヒドロフラン中の2,3-ベンゾフランジオン[フリースおよびフアフエンドルフ: Ber 45巻156頁(1912年), パレンチン, テトフ, ミューラーおよびライヒスタイン: Helv. Chim. Acta, 20巻883頁(1937年)](10g, 0.0675モル)および4-(2-(4-アミノフェニル)エチル)-1,2-ジメトキシベンゼン(15.6g, 0.0606モル)の混合物を、室温下において暗所で室温で18時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器上で減圧下35℃以下で除去し、得られた固体をテトラヒドロフラン-

得る。融点165~167℃。

例 54

N-[4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)フェニル]-3-(1,1-ジメチルエチル)-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

ジクロロメタン10ml中の7-(1,1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(1.0g, 5ミリモル)および4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル)ベンゼンアミン(1.0g, 4ミリモル)の溶液を、室温で48時間攪拌する。溶剤を蒸発し、得られた固体をエーテル/ヘキサンから結晶化せしめる。アセトニトリルから再結晶せしめて純粋な生成物(1.0g)を得る。融点143~144℃。

例 55

N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

エタノールから再結晶して明るい黄色の固体2.22g(90.6%)を得る。融点124~125℃。

例 53

N-[4-(2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル)フェニル]-2-ヒドロキシ- α -オキソ-ベンゼンアセトアミド

乾燥テトラヒドロフラン中の2,3-ベンゾフランジオン(4.56g, 0.0307モル)および1,2-ベンゼンジオール、4-(2-(4-アミノフェニル)エチル)(7.05g, 0.0307モル)の混合物を、室温下において暗所で室温で19時間攪拌する。溶剤を回転蒸発器上で減圧下50℃以下で除去し、得られた固体をシリカゲル(260g)上のカラムクロマトグラフィー処理によって精製する。酢酸エチルで溶離して固体10.7gを得る。氷冷下アセトニトリルから再結晶せしめて明るい黄色の固体6.9g(52.6%)を

得る。融点165~167℃。

ジクロロメタン30ml中の7-(1,1-ジメチルエチル)-2,3-ベンゾフランジオン(3.7g, 18ミリモル)および4-(2-(4-アミノフェニル)エチル)-1,2-ベンゼンジオール(3.4g, 15ミリモル)の混合物を室温で24時間攪拌する。溶液をエーテルでうすめ、得られた固体をエーテル/ヘキサンから結晶化せしめて純粋な生成物(2.0g)を得る。融点138~149℃。

例53に記載した方法によつて例4および5の化合物を製造した。

第4表

Yが2であり、R₁が1であり、R₂が水素であり
りしてR₅およびR₆が表に示した通りである式
(I)の化合物

例	R ₅	R ₆	融点(°C)	収率(%)	再結晶溶剤
5.6	3-Cl	4-Cl	138~140	67	テトラヒドロフ ラン/アセトニ トリル
5.7	H	4-Cl	145~146	69	テトラヒドロフ ラン/アセトニ トリル

第5表

例	化 合 物	融点(°C)	特 徴
5.8	3-クロロ-N-[4-{2-(3,4- ジメトキシフェニル)エチル}フェ ニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル -5-オキソベンゼンアセトアミド	146~147	淡黄色の結晶
5.9	3-クロロ-N-[4-{2-(3,4- ジメトキシフェニル)エチル}フェ ニル]-6-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-5- オキソベンゼンアセトアミド	163~164	結晶状の淡白 色の結晶
6.0	3-クロロ-N-[4-{2-(3,4- ジメトキシフェニル)エチル}フェ ニル]-2-ヒドロキシ-5-オキソベンゼ ンアセトアミド	125	黄色の結晶

した培地-BMEM中に懸濁しそして1000gで再
遠心処理してアセトンペンタン粉末の製造に使
用される白血球を含有するペレットを得る。

アセトン・ペンタン粉末は、ヒト血小板リポ
キシングナーゼに対して報告されている操作の空
形式法を使用して製造される。シーデル等の「抗
炎症薬剤に感受性のリポキシングナーゼおよび12-
-L-ヒドロパーオキシ-5-エイコサテトラ
エン酸ペルオキシダーゼによるアラキドネート
代謝」〔Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:308
(1980年)〕およびD.P. フラチおよびV.R. ブロ
ウンの「ヒト血小板リポキシングナーゼの新説な
製造」〔Biochem. Biophys. Acta 663:361
(1981年)〕を参照されたい。前述したように
して製造した軟脂を0.154M NaOHを含有するpH
7.4の冷却0.1Mトリス緩衝液5〜7容量に再
懸濁する。懸濁液を13300gで4℃で10分

5-クロロ-4,6-ジメチル-2,3-ペン
フランジオンの製造方法は、R. ストールおよび
R. ネーベル: Ber. 59巻1213頁(1921年)によ
って記載されている方法と同様な方法である。

リポキシングナーゼ酵素の阻止剤またはロイコ
トリエンまたは他の関連した生化学作用の阻抗
物質としての本発明の化合物の有用性は、種々
な標準薬理学的試験操作における化合物の有効
性によって証明される。それぞれの操作の説明
は次の通りである。

ヒト白血球リポキシングナーゼ試験 (LDA-II)

通常の献血家から全血を求めそして3800g
で1〜6℃で4分間冷遠心機中で回転する。
軟脂を手で分離しそして添加した0.83% NaOH
で2度洗浄しそして1000RFMで4℃で10分間
遠心処理する。白色細胞を65アグナムヒト血
清、トリシン緩衝液およびネオマイシンを補給

間遠心処理する。得られたペレットを保持し、
冷アセトン5容量に再懸濁し、13300gで再
遠心処理しそして冷ペンタン5容量に再懸濁す
る。ペンタン懸濁液を13300gで10分間遠
心処理してペレットを得、これを定期的粉末化
を行いながら真空中で冷時乾燥する。乾燥した
粉末は、-86℃で貯蔵するときには数週間安定で
ある。

酵素貯蔵液は、次の方法で製造される。ア
セトン・ペンタン粉末約15mgを冷却トリス緩
衝液(0.1M, pH7.4)4mlに懸濁し、5分放置し
そして十分に均質化する。均質液をそれぞれ15
秒間3回超音波処理し、冷却トリス緩衝液(0.1
M, pH7.4)で7mlに希釈しそして13300gで
60分4℃で遠心処理する。上澄液を保持し
、そして冷却トリス緩衝液(0.1M, pH7.4)で全
量10mlにうすめて貯蔵液を得る。更に、

以下に記載した試験における最適の酵素反応速度を定着させるために必要に応じて2〜50倍の希釈を行う。

基質溶液は、20%のエタノールを含有するpH9.0の0.1Mトリス緩衝液中のアラキドン酸またはリノール酸の100μMまたは10μM濃度で製造される。

酵素反応は、234nmにおける共役ジエン生成物の出現を分光光度法で追跡する。反応は、ギルホードモデル2600分光光度計を使用して24℃で監視する。それぞれの試験は1.0mlの全量を使用しそして容易に測定できる初期反応速度を与えるために基質、トリス緩衝液(0.1M, pH9.0)、2.5%エタノールおよび十分な量の酵素を含有する。反応に対する阻止剤の効果は同一条件下における比較対照反応方法と比較する。通常行われているように、反応を開始するため

に基質を加える前に本発明のそれぞれの化合物を酵素とともに5分間培養する。阻止は、反応速度を比較対照の50%に減少するのに必要な化合物のモル濃度としてIC₅₀として示す。

ヒト白血球における標準参照剤と比較した5-リポキシゲナーゼ阻止剤としてのそれぞれの化合物の評価(5L0A1)

この試験の目的は、ヒト白血球5-リポキシゲナーゼの阻止剤としてのそれぞれの化合物の活性度を評価せんとするものである。

アラキドン酸およびカルシウムイオノフォア(Calcium ionophore) A23187はシグマ(Sigma)から得た。シリカゲルプレート96はアナルテク(ニューアーク, NJ)から得た。アラキドン酸(1-140)および5-HETE(18), 5(6)-ヒドロキシ-6-トランス, 8, 11, 14-ジスエイコサテトラエン酸はニューイングランドス

クレアー(ボストン, MA)から得た。0.9% NaCl中の6%デキストラン-70は、カッターボラトリーズ(バークレー, CA)から得た。

白血球の調製

少なくとも5日間如何なる薬剤も受けていない通常の成人からの新鮮な血液を静脈穿刺を使用してコンミニューターリサータリニツタ(WL/PD)によつて得てそしてヘパリン処理したバキューナー管に集める。集められた血液のそれぞれ100mlにデキストラン溶液(3%デキストローズを含有する0.9%塩化ナトリウム中の6%デキストラン-70)25mlを加えてこれをプラスチックシリンダー中でおだやかに混合する。この混合物を室温で少なくとも90分放置する。次に白血球および血小板を遠心上部層を注意深く50mlのプラスチック管中に移し分離しそして1000g遠心分離機およびローター

ナンバー269(約400rpm)で8分約100×gで遠心処理する。上澄液を捨てそしてペレットを0.87%塩化アンモニウム1.0M中に正確に2分再懸濁する。この操作は、完全に不純化赤血球を溶解する。次に10分の遠心分離によつて白血球を分離する。ペレットを、PBS(塩化ナトリウム7.1g, Na₂HPO₄ 1.15g, KH₂PO₄ 0.2gおよびKCl 0.2g/l)20ml中の懸濁および前述したような遠心分離によつて3回洗浄する。最終ペレットを、0.87% NaClを含有するPBS中に懸濁する。次に細胞の生存をトリパン青排除法を使用して調べそして90%以上であることが判つた。

5-リポキシゲナーゼ酵素試験

懸濁液(0.98ml)中の白血球細胞を試験化合物を使用しまたは使用することなしに緩衝液中で37℃で5分培養する。この時間において、

細胞懸濁液 1 ml 当たり 17 μ l の混合物 [100 mM アラキドン酸 1 μ l, 0.05 M D-14C-アラキドン酸 5 μ l, 1 mM カルシウム イオノホアール A23187 10 μ l (1)] を製造する。この混合物を加えそして培養を 5 分づつける。反応を無水エタノール 4 容量を添加することによつて中止しそして混合物を 30 分水中に維持する。葉毛状の沈殿を約 37000 \times g にあける 2 分間の遠心処理 (ベックマン製ローターナンバー 40) によつて分離する。アルコール抽出液を数滴の流れ下で乾燥しそして残留物を無水エタノール 100~200 μ l に溶解する。この場合に於いて、遠心分離によつて濁りを除去する。一部分 (25~50 μ l) を 20 \times 20 cm シリカゲル TLC プレート上に適用しそして次の溶剤系即ちジエチルエーテル、石油エーテル (20~40℃), 酢酸 (50:50:1 v/v) を使用して昇降する。1 cm のばらばらの帯域を

TLC プレートから削りそしてミニ-バイアルに移す。メタノール (0.5 ml) を加えてシリカゲルに吸着された放射能を溶解しそしてシンチレーション液体 (R.P. ベックマン) 5 ml を加えそしてバイアルを液体シンチレーション計数装置で計算する。³H-HETE の試料を形成した 5-HETE の確認のために使用する。試験ならびに比較対照試料中の全放射能を標準に合わせそしてそれに従つて存在する 5-HETE の量を計算する。

IC₅₀ 値は、比較対照に比較して 5-HETE の形成の 50% 阻止を起す試験剤の濃度として定義されそして濃度-応答曲線の検査によつて測定される。

単離されたヒト白血球を使用する 5-リボキシゲナーゼ試験 (5LOA₂)

ヒト白血球における 5-HETE の形成は、5-リボキシゲナーゼ活性の測定値とみなされる。プ

ロトコールは以下に記載する通りである。

新鮮なヘパリン処理したまたは EDTA 処理したヒト血液および等張の生理学的食塩水中の 6% デキストラン-3% デキストロースを、血液 1.0 ml 当たり デキストラン 溶液 0.25 ml の比で混合する。この期間中、血液をプラスチックビペットでナルゲンズ管に除去する。

血液をベックマン T4-5 冷凍遠心機上で 800rpm (125 \times g) で遠心分離して血小板 (上澄液に残る) を除去する。白血球および赤血球からなるペレットを室温で 0.9% 塩化アンモニウム 1.0 ml で 4 分処理して赤血球を溶解する。4 分の終りに、細胞を pH 7.4 の緩衝塩緩衝液中 2 \times 容量でうすめそして 10 分遠心分離する。細胞を緩衝塩緩衝液中で 3 回洗浄する。容易に再懸濁しないペレット細胞物質を洗浄中にすする。この物質は血小板 (12-リボキシゲナーゼ活性)

を含有する。

洗浄後、細胞をカルシウム 1.0 mM およびマグネシウム 0.5 mM を含有する緩衝塩緩衝液中に再懸濁する。計算後、細胞を 1 ml 当たり白血球 1.5 \times 10⁷ にうすめる。

それぞれのポリプロピレン反応管に、pH 7.4 の 0.5-Mg 緩衝塩緩衝液中の白血球 0.48 ml、DMSO に溶解した試験化合物 1~5 μ l および緩衝液または比較対照管に対して DMSO を加える。

管を 37℃ で 5 分予備培養する。

次の成分 20 μ l 即ち 20 mM アラキドン酸 0.5 μ l - 最終濃度 = 20 μ M, 5 mM カルシウム イオノホアール A23187 1 μ l - 最終濃度 = 10 μ M および緩衝液 18.5 μ l を加えることによつて反応を開始する。

反応を 5 分進行させそして次に pH 8.0 の 0.5 mM 水溶液トリス緩衝液 0.5 ml を加えることによつ

て中止する。管を氷上で10分冷却しそして次に酢酸エチル全量5mlで3回抽出する(3mlを除去する)。

この管をこの点において貯蔵することが出来る。延長された貯蔵に対しては、管を酸素で充填しなければならない。

酢酸エチルをソルバールスピード-バタ(Borvall Speed-Vac)を使用して蒸発する。残留物をエタノールに溶解する。管は、また、この点において零下20℃で貯蔵することができる。

エタノール溶液の一部分を5-HETE定量のためにHPLC系に注入する。

HPLC系は、HP85コンピュータを有するヒューレット-パッカード(Hewlett-Packard)1040A UV分光光度計からなる。注入は、ウォータース WISE 710Bを使用して自動的にを行う。ポンプはスペクトラフィジクス(Spectra Physics)

SP8700である。ピークは、ヒューレット-パッカード3390Aインテグレーターで測定する。RP C-18カラムを使用する。溶剤系はインクラテックであつて、溶剤はメタノール70% - 0.01M酢酸ナトリウム30%でありそして1.0ml/分でポンプ送付される。流れを、5-HETE定量のために235nmで監視する。15nmのアルテックヌクレオシル(Alltech Nucleosil) C-18 5μmカラムを使用して、約16分の試料回転時間を与える。

比較対照に関して5-HETEの形成の50%阻止を起す試験剤の量としてIC50を計算する。

それぞれの試験の類半語の記号によつて示される前述した操作によつて試験した場合、前述した式(1)の様々な化合物は、第6表に示されるような試験したもつとも高い投与量で活性を示す。

第 6 表					濃度(%)					阻止 %				
					濃度(%)					阻止 %				
例 49					例 55									
SLOA					SLOA					SLOA				
LDAB					LDAB					LDAB				

		濃度%		阻止%
例 9 SLOA	5.00	E	-6	4.5
	1.00	E	-5	20.9
	2.00	E	-5	21.3
	1.00	E	-4	+ 9.6
	1.00	E	-4	+ 3.3
例 45 SLOA	5.00	E	-6	32.9
	2.00	E	-5	46.0
例 56 SLOA	5.00	E	-6	5.0
	2.00	E	-5	13.3
	5.00	E	-6	+ 18.4
	1.50	E	-5	+ 20.3
	2.50	E	-5	+ 2.5
例 57 SLOA	5.00	E	-6	4.4
	1.00	E	-5	7.2
	2.00	E	-5	5.0
例 58 SLOA	5.00	E	-6	1.7
	2.00	E	-5	6.0
例 21 SLOA	2.00	E	-5	50.0 IC50
例 22 LDAH	68.0	E	-7	50.0 IC50
例 40 LDAH	12.0	E	-4	50.0 IC50

例 23
LDAH 4.10 E -6 50.0 IC50

例 25
LDAH 8.00 E -5 0.0

例 26
SLOA 5.00 E -6 0.6
2.00 E -5 7.6
LDAH 2.40 E -5 50.0 IC50

例 32
SLOA 1.00 E -6 16.4
1.00 E -4 13.5

例 43
SLOA 5.30 E -6 50.0 IC50

例 51
SLOA 1.11 E -5 50.0 IC50

例 42
SLOA2 5.00 E -6 21.1
2.00 E -5 50.9

記号 E - 数値は $\times 10^{\text{数値}}$ を意味する。

従つて、本発明はまた、新学的に許容し得る担体と一緒にした前述した式(I)の化合物の抗疾病的に有効な量からなる前述した疾病の一つを治療するための薬学的組成物を包含する。

更に、本発明は、疾病にかかつた哺乳動物に適当な単位使用形態の前述した式(I)を含有する相当する薬学的組成物を経口的または非経口的に投与することからなる疾病にかかつたヒトを包含する哺乳動物の前述した疾病の一つを治療する方法を包含する。

本発明の化合物から薬学的組成物を製造する場合、不活性の新学的に許容し得る担体は固体または液体である。固体形態の製剤は、粉剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カンエーおよび坐剤を包含する。固体担体は、稀釈剤、風味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤または錠剤崩壊剤としても作用し得る。一種またはそれ以上の物質であり得る。それは、また、封入物質であつてもよい。粉剤においては、担体は微細な活性化合物と混合される微細な固体である。錠剤においては、活性化合物を適当な割合で必

要な結合性を有する担体と混合しそして所望の形状または大きさに圧搾する。粉剤および錠剤は、好適には活性成分 5 または 10 乃至約 70 % 含有する。適当な固体担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトーズ、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルローズ、ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、低融点ワックス、ココアバターなどである。“製剤”なる語は、活性成分（他の担体と共にまたは他の担体なしに）が担体によつてかこまれそしてこの担体が活性成分と一緒になつたカプセルを与えるような封入物質と活性化合物との処方を包含するより企図するものである。錠剤、粉剤、カンエーおよびカプセルは、経口投与に適した固体の使用形態として使用することができ

薬剤の製剤においては、脂肪酸グリセリドの混合物またはココアバターのような低融点ワックスをはじめに融解しそして活性成分を攪拌などによつてその中に均質に分散する。次に融解した均質な混合物を在来のサイズの瓶に注入し、冷却しそしてそれによつて固化させる。

液状形態の製剤は、溶液、懸濁液および乳濁液を包含する。例えば、例として非経口注射用の水または水性プロピレングリコール溶液をあげることができる。液状製剤は、また、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液として処方することもできる。経口的使用に適した水溶液は活性成分を水中に溶解しそして必要に応じて適当な着色剤、風味剤、可溶化剤および緩化剤を加えることによつて製造される。経口的使用に適した水性懸濁液は微細な活性成分を粘着物質例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロ

ーズ、ナトリウムカルボキシメチルセルローズ、および他の公知の懸濁剤とともに水中に分散することによつて製造することができる。

また、使用直前に経口的または非経口的投与用の液状形態の製剤に変換すべく企図された固体形態の製剤も包含される。このような液状形態は、溶液、懸濁液または乳濁液を包含する。これらの特定の固体形態の製剤は、有利には単位投与形態を与えそしてそのまま使用して単一の液状使用単位を与える。このようにする代わりに、液状形態に変換した後、注射器、さじまたは他の容量測定容器などで液状形態の製剤の予定された容量を測定することによつて多数の個々の液体投与量を得ることができるようになる。多数回使用される液体投与量をそのようにして製造する場合は可能な分解を避けるために液体投与量の未

使用の部分を低温度（例えば冷却下）に維持することが好適である。液状形態に変換すべく企図した固体形態の製剤は、活性物質のほかに風味剤、着色剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、緩化剤、可溶化剤などを含有することができる。液状形態の製剤を製造するために利用される液体は、水、等張水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのならびにこれらの混合物である。通常、利用される液体は投与方法に関して選定される。例えば、大なる量のエタノールを含有する液状製剤は非経口的使用に対して不適当である。

好適には、薬学的製剤は、単位使用形態にある。このような形態においては、製剤は、活性成分の適当な量を含む単位投与量に小分けされる。単位使用形態は、製剤の不連続な量例えば包装された錠剤、カプセルおよびバイアル

またはアンプル中の粉末を含有する包装された製剤となし得る。単位使用形態は、また、カプセル、カンヨーまたは錠剤それ自体であつてもよくまたそれは包装された形態のこれらの何れかの適当な数であつてもよい。

製剤の単位投与量中の活性化合物の量は、特定の適用および活性成分の力価によつて10〜2g好適には10〜500mgに変化または調節することができる。もし必要ならば、組成物は、また、他の相容性の治療剤を含有することもできる。

前述したような治療的使用において、使用量は患者の必要性、治療される疾病の程度および使用される化合物によつて変化することができる。

特定の状況に対する適当な使用量の決定は、当業者の熟練の範囲にある。一般に、治療は化

合物の最適の投与量より低い小なる使用量で開始される。その後、使用量は、状況下における最適の効果に達するまで少量ずつ増加される。便宜上、必要ならば、1日の全体の使用量を分割しそして1日中少量ずつ投与することができる。

特許出願人 ワーナー・ランバート・カンパニー

代理人 弁理士 高 木 千 嘉

外 2 名

第1頁の続き

@Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号
A 61 K 31/215	ABE	7330-4C
	ABN	
	ACD	
	AED	
	ABC	7330-4C
	ABD	7330-4C
C 07 C 31/24		
		7188-4H
		7188-4H
		Z-7188-4H
		7188-4H
		7451-4H
		7451-4H
		7421-4B
C 07 C 102/06		
		7188-4H
		7188-4H
		Z-7188-4H
		7188-4H
		7451-4H
		7451-4H
		7421-4B
C 12 N 9/99		

- ②発 明 者 ウィアチエスロー・エイ・シテンコ アメリカ合衆国ミシガン州(48105)アンアーバー、グリーンブライアー3565
- ②発 明 者 ジャガディツシユ・シー・サーカー アメリカ合衆国ミシガン州(48105)アンアーバー、チャーターブレイス3615
- ②発 明 者 チャールズ・エフ・シユエンダー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07830)カリフォ、ファイルハワーロード、アール・アール・ナンバー2、ボックス597シー
- ②発 明 者 エリザベス・エイ・ジョンソン アメリカ合衆国カリフォルニア州(94925)コートマデラ、メドウスイートドライブ711
- ②発 明 者 ロデリック・ジェイ・ソレンソン アメリカ合衆国ミシガン州(48105)アンアーバー、ブライアークリフ2820